(昭和44年10月20日受理)

ジフェン酸類から 3,4-ベンゾクマリン類の合成

太田悦郎*・岡崎光雄**

The Synthesis of 3,4-Benzocoumarins from Diphenic Acids.

Etsuro Ota* and Mitsuo Okazaki**

An improved preparative method of 3,4-benzocoumarins was presented. Thus, 3,4-benzocoumarin (2) was obtained in a good yield (87%) from diphenic acid (1) (0.01 mol) by refluxing for 6 hours with hydrogen peroxide (3) (0.1 mol) in dil. sulfuric acid (0.4 N; 250 cc). The similar reaction of 4-nitro-(1) gave 2'-nitro-(2) as the sole product, from which the corresponding amino and acetyl amino compounds were derived. As a catalyst, sulfuric acid was remarkably effective and the optimum concentration was found to be ca. 0.4 N, whereas basic additives showed no advantage. Some water-miscible organic solvents were also examined, but provided no advantage.

Monoperdiphenic acid was prepared in a yield of 70% from diphenic anhydride by treating with alkaline solution of (3) at $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$. The peracid yielded a mixture of (1) and (2) by heating in an aq. solution and these results seem to shed some light on the mechanism of the above reaction.

I. 概 要

ジフェン酸を水溶液中で過酸化水素酸化して、3,4-ベンゾクマリンを得る合成法を改良した。文献記載のような塩基の添加は、かえって反応を阻害し、逆に硫酸の添加が反応を促進することを見出した。この方法を4-ニトロジフェン酸に適用したところ、好収率で2'-ニトロ-3,4-ベンゾクマリンが得られ、これから相当するアミノ置換体も合成された。またモノ過ジフェン酸を合成し、その水溶液中における反応をしらべた。

II. 緒 言

3,4-ベンゾクマリン類の合成法は多数知られている

* 群馬大学工学部 ( )

** 東京工業大学合成化学科 ( )

* Faculty of Technology, Gunma University ( )

** Department of Synthetic Chemistry, Tokyo Institute of Technology ( )

が、著者らは、その中で、ジフェン酸(1)を水溶液中で過酸化水素酸化する方法¹⁾に興味をもった。それは、ジフェン酸がフェナントレンから、比較的、容易に合成できる原料なので、これからベンゾクマリン誘導体を合成することは、フェナントレンの利用のひとつになり得ると考えたからである。

しかし、この方法では反応にかなりの長時間(たとえば72時間)を要するので、まず、この点の改良を検討したところ、文献にのべられているような塩基の添加は、かえって反応を阻害し、逆に硫酸の添加が反応を速めて好結果をもたらすことがわかった。この知見は4-ニトロジフェン酸にもそのまま適用され、これから好収率でニトロベンゾクマリンが得られた。また反応機構の解明を目的として、モノ過ジフェン酸が新たに合成され、そ

の反応が検討された。これらについて以下にのべる。

III. 結果と考察

1. 3,4-ベンゾクマリンの合成 ジフェン酸を水にけん濁させ、過酸化水素を加えて長時間沸とうさせると、ベンゾクマリン (2) (mp 95°C) が油状に析出してくる。冷後、析出物をアルカリ処理して、未反応ジフェン酸をのぞけば、純粋に近いベンゾクマリンが得られ

る。反応のはじめに原料を全部溶解させようとすると、水は文献記載値 (ジフェン酸 2.4 g に対して 50 cc) の5倍を要する。

予備的検討によれば、一般にこの反応は、条件による遅速はあっても、副生物をほとんど生じない。ただ反応が長くなると、分解による過酸化水素の消失がおり、その追加が必要になる。したがって合成上の問題点は、まずは反応時間の短縮にあると考えられた。そこで検討

表 1 3,4-ベンゾクマリン類の合成

No.	原 料 ¹⁾	H ₂ O ₂	溶 媒		添 加 物		時 間 (hr)	終了時 ^{e)} H ₂ O ₂ 残量 (対使用量%)	粗 製 品		回 収 原 料		
		(対原料) モル比)	種 類; 量(cc)	種 類; 量	(g)	(収率 %)			mp (℃)	回収量 (g)	(回収率 %)		
1 ^{d)}	(1)	2	H ₂ O	50			6	63	0.8	(41)	92~ 4 ¹⁾	1.1	(46)
2	"	"	"	"			48	5	1.3	(67)	89~92		
3 ^{c)}	"	"	"	"			72	trace	1.5	(77)	92~ 4		
4	"	"	"	"	Ca(OH) ₂	0.046 g	6.5		0.7	(36)	90~93		
5 ^{f)}	"	"	"	"	1 N NaOH	25 cc	6	—	0.0	(0)		2.1	(88)
6 ^{g)}	"	"	"	"	1 N NaOH	17 cc	"	21	0.2	(10)	90~93		
7	"	"	"	"	conc. H ₂ SO ₄	0.1 g	"		1.0	(51)	92~ 4	0.8	(33)
8	"	"	"	"	"	0.25 g	"	47	1.2	(62)	89~92	0.6	(25)
9	"	"	"	"	"	0.5 g	"		1.2	(62)	92~ 4	0.7	(29)
10	"	"	"	"	"	1.0 g ^{b)}	"	47	1.3	(67)	90~92	0.6	(25)
11	"	"	"	"	"	2.0 g	"		1.0	(51)	89~93	0.9	(38)
12	"	"	"	"	"	3.0 g	"		0.9	(46)	91~ 4	1.1	(46)
13	"	"	"	"	"	4.0 g	"		0.6	(31)	92~ 4	1.5	(63)
14	"	"	"	"	"	5.0 g	"	80	0.3	(15)	93~ 4	1.9	(79)
15	"	1	"	200			5		0.7	(36)	88~93	1.2	(50)
16	"	7.5 ^{a)}	"	30			6	73	1.2	(62)	90~93	0.5	(21)
17	"	10	"	250 ^{h)}			"	+	1.1	(57)	90~93	0.2	(8)
18	"	10	"	250 ^{h)}	conc. H ₂ SO ₄	5.0 g ^{b)}	"		1.7	(87)	92~ 4	0.1	(4)
19	"	2	MeOH	20			"	+	0.0	(0)		2.3	(96)
20	"	"	"	"	1 N NaOH	10 cc	"	59	0.0	(0)		2.3	(96)
21	"	"	Dioxane	7			3.5	—	0.0	(0)		2.1	(88)
22	"	"	AcOH	10			6	trace	0.2	(10)	90~93	1.8	(75)
23	"	6 ^{a)}	"	"			"	+	0.5	(26)	90~93	1.3	(54)
24	"	6 ^{a)}	"	"	conc. H ₂ SO ₄	1 滴	"	—	0.1	(5)	91~ 3	1.9	(79)
25	(3) ¹⁾	2	H ₂ O	100	K ₂ CO ₃	0.046 g	45	—	1.9	(40)	203~13 ¹⁾	2.1	(37) ^{k)}
26	(3)	10	"	250	conc. H ₂ SO ₄	5.0 g ^{b)}	24	57	2.0	(83)	210~14	0.0	(0) ^{k)}
27	(7)	2	"	50			30	+	0.0	(0)		2.0	(67) ^{k)}

a) いずれも数回に分けて加えた。

b) 反応液の硫酸濃度は約 0.4 N になる。

c) 文献合成例¹⁾の追試。文献では収率 85%。

d) これと同条件で、はげしいかきまぜをおこなっても結果は全く変わらない。

e) +, —, trace は、定性分析のみをおこなったもの。

f) 反応液は終始、強アルカリ性。

g) 反応開始時、pH 5~6。

h) 原料は全部溶解した。

i) (2) 純品は mp 95°C。

j) (4) 純品は mp 219~20°C。

k) 原料が、水にかなり溶解するので、回収率が低い。

l) No. 25 (0.02 mol 使用) 以外は、すべて 0.01 mol 使用。すなわち (1) は 2.4 g, (3) は 2.9 g, (7) は 3.0 g。

の重点は、添加物、過酸化水素量、溶媒の種類と量などの反応条件と反応所要時間との関連性を見出すことにおかれた。また反応機構を解析したり過酸化水素追加などの必要措置をとるために、反応の途中および終了時に、反応液や生成物について、必要に応じて全過酸化物や過酸化水素の分析をおこなった。その結果では、有機過酸化物は、どの場合にも、ほとんど見出されなかった。また分解による過酸化水素の消失は、アルカリ性で速く、酸性で遅いことがわかった。

以上の検討結果を表 1 に示したが、これから次のことがわかる。

添加物なし (No. 1~3) では、結果は、大体において文献のとおりであるが、収率は文献記載値に達しない。

文献に述べられている少量の塩基の添加 (No. 4) は反応をやや遅くするのみで、なんの利点もない。さらに多量のアルカリを加えた場合には、目的物はほとんど得られない。強アルカリ性 (No. 5) では、過酸化水素が分解消失してしまうのでこの結果は当然ともいえるが、それほど強アルカリ性でもなく、過酸化水素が十分残存している場合 (No. 6) でも、反応は遅い。これに対して硫酸添加では反応は速められる。しかし酸濃度には ca. 0.4 N 付近に最適値があり、それ以上の濃度では速度は減少する。

また過酸化水素濃度を増すこと (No. 16) や溶媒を増して原料を全部溶解するようにすること (過酸化水素濃度を同じに保つ) も、当然ながら反応時間の短縮に効果がある。No. 18 の実験では、この溶媒増量を、前記最適硫酸濃度の条件と組合せて適用したところ、6 時間の反応で収率 87% に達し、文献追試例 (No. 3) における 72 時間反応の場合の収率 77% を上廻った。

溶媒としては、水以外に、30% 過酸化水素水と混合し得る有機溶媒数種について試みたが、なんらの利点もなかった。

以上を要するに、反応時間を短縮するのに本質的に有効なことは、溶媒として適切な濃度 (ca. 0.4 N) の鉍酸水溶液を用いることである。

2. 4-置換ジフェン酸から置換ベンゾグマリンの合成

4-ニトロジフェン酸 (3) について、前項 1 と同様の反

応を適用したところ、ただ 1 種のニトロベンゾグマリ (4) が得られた。この場合にも、アルカリ添加 (表 1, No. 25) よりも硫酸添加 (表 1, No. 26) の方が、はるかに好結果を与えた。

この閉環反応におけるひとつの興味は、どちらのカルボキシル基が脱離するかにある。ニトロ置換体の場合に異性体を生じなかったことは、この脱離の選択が置換基に強く支配されていることを示唆するから、次には対照的に、電子供与性基をもつ化合物の反応挙動に興味を持たれた。そこで 4-アセチルアミノジフェン酸 (7) について同様の反応を試みたところ (表 1, No. 27), 長時間の反応にもかかわらず、目的物は全く得られず、原料の大部分が回収された。この反応は、アセチル基の開裂を恐れて、酸を添加せずにおこなったものではあるが、反応のようすが大きく異なることは明らかである。

3. ニトロベンゾグマリンの構造

前記ニトロベンゾグマリ (4) mp 219~20°C は、還元し、ついでアセチル化することによって、相当するアミノ置換体 (5) mp 213~4°C およびアセチルアミノ置換体 (6) mp 280°C を、いずれも好収率で与えた。

ここで (4), (5) および (6) の構造については、置換基の位置による 2 種の異性体系列、すなわち 7-置換体と 2'-置換体の系列が可能である。文献によって融点を比較すると、7-置換体系列ではニトロ置換体⁷⁾ mp 203~5°C, アミノ置換体⁷⁾ mp 239.5~40.5°C, アセチルアミノ置換体⁷⁾ mp 298~9°C であって、著者らの化合物と異なる。これに対してもうひとつの系列では、2'-ニトロ-3,4-ベンゾグマリ⁸⁾しか知られていないが、その融点は 227~8°C で (4) に近い。したがって、(4), (5), (6) は 2'-置換体と考えられる。

4. モノ過ジフェン酸の合成と反応

前記ベンゾク

マリン生成反応の機構に関して十分な論議をすることは、現在までの資料ではなしくいが、過酸化水素による酸性酸化反応における一般的機構やニトロ基を含まない方のベンゼン環に選択的に置換が起る事実などから、芳香核上における求電子置換であることは確かであろう。また酸添加が多過ぎると反応速度が減少することも、それによってカルボキシル基のプロトン化が進んで核の置換を遅くすると考えれば、上記求電子機構と矛盾しない。次に反応経路について考察すれば、 H_2O_2^+ (または OH^+) による直接置換の経路と、中間に過酸を生じこれが攻撃試薬になる経路 (式 [3])；この経路では、第2段の反応はおそらく分子内攻撃とが考えられるが、ここでは後者の可能性について検討をおこなった。この検討は、合成法改良の意図をも併せたものである。

すなわち、後記のように合成したモノ過ジフェン酸を水溶液中で煮沸したところ、3,4-ベンゾクマリンは少量 (31%) しか生ぜず、ジフェン酸を多量 (46%) に生じた。この生成物比は、〔ジフェン酸と等モルの過酸化水素〕混合物を、同条件下で反応させたとき (表 1, No. 15) の生成物比 (ベンゾクマリン 36%, ジフェン酸 50%) と有意差がない。このことは、式 [3] の第1段の逆反応が速く、モノ過ジフェン酸は途やかにジフェン酸と過酸化水素に分解されてしまうことを示している。しかし $k_{-1} > k_2$ であるとすれば、以上の結果はなお、式 [3] の経路を全く否定するものではない。ただし合成法としては、このように過酸を別途合成する方法に利点がないことがわかった。

モノ過ジフェン酸は、ジフェン酸無水物に低温で過酸化水素のアルカリ性水溶液を作用させて製した。この過酸は、比較的合成しやすく、かつ過酸としては安定な部類に属する。

IV. 実験

1. 試薬 つぎの化合物を、それぞれ文献に準じて合成した：ジフェン酸³⁾ mp 230~1°C (水)、2-ニトロフェナントレンキノン²⁾ mp 261~2°C (*o*-ジクロロベン

ゼン)、ジフェン酸無水物³⁾ mp 222~3°C (氷酢酸)。

2. 過酸化物分析法

i. 定性分析 試料をヨウ化カリウム水溶液に加え、遊離ヨウ素の存在を調べる。

ii. 定量分析 ヨウ素滴定法^{3a)}で全過酸化物を定量する。また過マンガン酸カリウム滴定法^{3b)}で過酸化水素だけを定量する。両者の値の差が有機過酸化物の量に相当する。

3. 4-ニトロジフェン酸の合成 加藤ら³⁾のジフェン酸合成法に準じて次のようにおこなった。2-ニトロフェナントレンキノン 25.3 g (0.1 mol), 氷酢酸 85 cc, 30% 過酸化水素水 17.0 g (ca. 0.15 mol) の混合物を 1.5 時間還流した。冷後 600 cc の水を加え、一度煮沸して析出結晶を再び溶解させた。少量の樹脂状物を除き、冷却し、淡黄色粗製品 27.0 g (収率 94%) mp 214~6°C を析出させた。これを 1 N 炭酸ナトリウム水溶液 220 cc, 水 700 cc の混合液に加熱溶解させ、活性炭処理したのち熱い 1 N 塩酸 300 cc 中に注いだ。冷後、析出結晶をこし分け、淡黄色精製品 25.2 g (収率 88%) mp 216~7°C (文献値⁴⁾ 217°C) を得た。このものは、さらに再結晶しても融点是不変であった。

4. 4-アミノジフェン酸の合成 4-ニトロジフェン酸を Schmidt ら⁵⁾の方法によって、スズと塩酸で還元して製した。しかし、反応液からスズを硫化物として除き、溶液を濃縮して得られたものは、文献記載とは違って遊離アミンではなく、塩酸塩 (分解点 265~7°C; 収率ほぼ定量的) であった。

分析値 N 4.88%, Cl 12.2%

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NCl}$ としての

計算値 N 4.77%, Cl 12.07%

5. 4-アセチルアミノジフェン酸の合成 4-アミノジフェン酸塩酸塩 5.9 g (0.02 mol), 氷酢酸 25 cc, 酢酸ナトリウム (無水) 2.1 g (0.026 mol) の混合物に、無水酢酸 6.1 g (0.06 mol) を加え、30 分間還流した。混合物を 300 cc の水中に注ぎ、析出結晶をこし分け、ほとんど無色の結晶 5.5 g, mp 273°C (d.) を得た。ロ液を強塩酸酸性として一夜放置すると、さらに同融点の結晶 0.3 g を析出し、合計収率 97% となった。このものは、氷酢酸から再結晶しても融点是不変であった。

分析値 N 4.81%

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ としての

計算値 N 4.68%

6. 3,4-ベンゾクマリンの合成 ジフェン酸を溶媒中に溶解またはけん濁させ、30% 過酸化水素水を加え、急速に昇温して沸とうさせた。所定時間沸とうを続け、

この間、場合によって過酸化水素水を追加した。冷後、混合物から固型物をこし分け、ロ液について残存過酸化水素および全過酸化物を定量した。固型物についても同様に調べたが、過酸化物はほとんど含まれていなかった。固型物を 1*N* 炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、不溶分としてベンゾクマリンを得た。また、このときのロ液を酸性にして、原料ジフェン酸を析出させて回収した。

有機溶媒を用いた場合には、水を加えて固型物を析出させ、以後は前記と同様に処理した。

結果は表 1 に示した。なお 3,4-ベンゾクマリン自体は、この分離操作で変化を受けないことが別に確かめられた。

7. 2'-ニトロ-3,4-ベンゾクマリンとそのアミノ誘導体の合成

i. 2'-ニトロ-3,4-ベンゾクマリン 4-ニトロジフェン酸から、前項と同様にして合成した (表 1, No. 25~26)。粗製品をアセトンから再結晶すると mp 219~20°C の淡黄色純品が得られた。

分析値 N 5.94%

$C_{13}H_7O_4N$ としての

計算値 N 5.81%

ii. 2'-アミノ-3,4-ベンゾクマリン 2'-ニトロ-3,4-ベンゾクマリン 0.24 g と 80% ヒドラジン水和物 0.5 cc (過剰) をエタノール 5 cc に溶解し、5% Pd-C 触媒少量を加え、30 分間、還流した。触媒をこし去り、水でうすめて析出した結晶をこし分け、淡黄色粗製品 0.18 g (収率 86%) mp 209~11°C を得た。これをエタノールから再結晶すると mp 213~4°C の淡黄色純品となった。

分析値 N 6.73%

$C_{13}H_9O_2N$ としての

計算値 N 6.63%

iii. 2'-アセチルアミノ-3,4-ベンゾクマリン 2'-アミノ-3,4-ベンゾクマリン 50 mg を無水酢酸 2 cc と 20 分間、還流した。水でうすめて放冷し、無色の結晶 50 mg (収率 83%) mp 280°C が得られたが、このものは氷酢酸から再結晶しても、もはや融点上昇を示さなかった。

分析値 N 5.46%

$C_{15}H_{11}O_3N$ としての

計算値 N 5.53%

8. モノ過ジフェン酸の合成 4*N* 水酸化ナトリウム水溶液 5 cc を -10~-15°C の寒剤中で冷却して置き、これに 30% 過酸化水素水 2.0 cc (0.02 mol) を加え、再びよく冷却した。これにジフェン酸無水物 2.2 g

(0.01 mol) を一度に加え、よくかきまぜた。この間に内部温度は上昇して -7°C になった。15 分間かきまぜたとき、なお原料が若干残って薄いかゆ状であったが、4*N* 硫酸 6 cc (-10°C に予冷) を加えて酸性にした。析出した粘塊を 0°C に 3 時間保つと固化し、つぶすと粉末になった。これをガラスフィルターでこし分け、冷水で洗い、塩化カルシウム上で減圧乾燥し、粗製品 2.3 g, mp 142~3°C (d.) を得た。これをエーテル 20 cc に溶解し、不溶物 (0.1 g, mp 220~2°C, 原料と同定された) をガラスフィルターでこし去り、ロ液を減圧下に室温で蒸発乾固した。得られた無色結晶 2.0 g (145°C で発泡して分解) は分析により過酸含有率 90% (純分収率 70%) を示した。なお反応を 0°C でおこなった場合には、過酸は全く得られず、ジフェン酸を定量的に回収した。

モノ過ジフェン酸は水にかなり溶解する。また固体では冷蔵庫中で数週間以上、安定に保存でき、加熱、衝撃に対しても安定である。

9. モノ過ジフェン酸から 3,4-ベンゾクマリンの生成 モノ過ジフェン酸 (純度 90%) 0.26 g を蒸留水 20 cc にけん濁させ、沸とう水浴中に浸すと、すぐに溶解して透明溶液となった。加熱後 5 分でやや濁りを生じ、これはしだいに濃厚になった。溶液の過酸化物反応は漸次弱まり、5 時間でほとんど消失した。こののち、1 時間氷冷し、析出物をこし分け、前記 (IV. 6) と同様に分別したところ、3,4-ベンゾクマリン 0.06 g (収率 31%) mp 91~3°C とジフェン酸 0.11 g (収率 46%) mp 227~9°C が得られた。

付記 本研究の内容は 1966 年 3 月 31 日、日本化学会第 19 年会で講演発表。

文 献

- 1) J.O. Hawthorne, L. Mihelic, Sr., *USP* 3,106,567 (1963)
- 2) 加藤信八郎, 前沢衛, 平野重遠, 石垣信一, 有合化 **15** 29 (1957)
- 3) 加藤信八郎, 塩田博久, 有合化 **15** 637 (1957)
- 4) J. Strasburger, *Chem. Ber.* **16** 2347 (1883)
- 5) J. Schmidt, P.C. Austin, *Chem. Ber.* **36** 3733 (1903)
- 6) D.H. Hey, J.A. Leonard, C.W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1962** 4582
- 7) Hsi-Lung Pan, T.L. Fletcher, *J. Org. Chem.* **25** 1109 (1960)
- 8) L. Oyster, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **43** 209 (1921)
- 9) Treadwell-Hall, "Analytical Chemistry", 9th Ed., Vol. II, a) p. 609; b) p. 561